

ED : Conception Rationnelle de molécules biologiquement actives.

Pr. Raphaël Terreux
Dr. Chemelle Julie-Anne



Faculté de Pharmacie (ISPB)
Département pédagogique des Sciences Physico-Chimiques et Pharmacie Galénique
8 avenue Rockefeller, 36373 Lyon Cedex 08, France



Groupe EC-Mo , Laboratoire de Biologie tissulaire et Ingénierie Thérapeutique (LBTi)
UMR N°5305 CNRS UCBL
7 Passage du Vercors, 69367 Lyon Cedex 07

QCM 1

Cochez les propositions exactes :

A	En mécanique moléculaire on attribue un type structural à chaque atome.
B	Les méthodes semi-empiriques n'utilisent que la chimie quantique.
C	Le pharmacophore permet de déterminer les fonctions chimiques importantes pour l'activité de la molécule.
D	Lors d'une simulation de Docking moderne, le squelette de la protéine est flexible.
E	La DFT est une méthode corrélative.

QCM 1 : Correction

Cochez les propositions exactes :

A	En mécanique moléculaire on attribue un type structural à chaque atome.
B	Les méthodes semi-empiriques n'utilisent que la chimie quantique. La moitié est quantique (couche de valence) le reste sont des paramètres empiriques
C	Le pharmacophore permet de déterminer les fonctions chimiques importantes pour l'activité de la molécule.
D	Lors d'une simulation de Docking moderne, le squelette de la protéine est flexible. Le squelette d'une protéine est toujours rigide (actuellement)
E	La DFT est une méthode corrélative.

Cochez les propositions exactes :

A	La mécanique moléculaire est une méthode qui est limitée à la description d'un millier d'atomes.
B	Une simulation de Docking permet de simuler l'interaction d'un ligand vis-à-vis d'un récepteur.
C	Pour donner de la flexibilité au ligand lors d'une simulation de docking, la molécule est découpée en fragments puis réassemblée dans le site.
D	Une étude par QSAR peut se réaliser avec la structure d'un ligand et d'un récepteur.
E	La chimie quantique utilise des orbitales moléculaires issues d'un champ de forces.

QCM 2 Correction

Cochez les propositions exactes :

<p>A</p>	<p>La mécanique moléculaire est une méthode qui est limitée à la description d'un millier d'atomes. Plusieurs millions d'atomes</p>
<p>B</p>	<p>Une simulation de Docking permet de simuler l'interaction d'un ligand vis-à-vis d'un récepteur.</p>
<p>C</p>	<p>Pour donner de la flexibilité au ligand lors d'une simulation de docking, la molécule est découpée en fragments puis réassemblée dans le site.</p>
<p>D</p>	<p>Une étude par QSAR peut se réaliser avec la structure d'un ligand et d'un récepteur. Approche SANS récepteur, seulement une collection de ligands avec la mesure de la donnée étudiée (= activité).</p>
<p>E</p>	<p>La chimie quantique utilise des orbitales moléculaires issues d'un champ de forces. Les Orbitales Atomiques (qui sont dans le logiciel)</p>

QCM 3

Cochez les propositions exactes :

A	La dynamique moléculaire permet d'ajouter de l'énergie cinétique au système.
B	Un pharmacophore se base sur une cartographie des champs stériques et électrostatiques.
C	L'approche QSAR nécessite d'avoir la structure de la protéine cible
D	Le scoring du docking permet d'apprécier l'interaction entre une petite molécule et sa cible.
E	La méthode de chimie quantique «DFT » est très précise.

QCM 3 : Correction

Cochez les propositions exactes :

A	La dynamique moléculaire permet d'ajouter de l'énergie cinétique au système.
B	Un pharmacophore se base sur une cartographie des champs stériques et électrostatiques. Basé sur les fonctions chimiques
C	L'approche QSAR nécessite d'avoir la structure de la protéine cible relation structure activité... seulement des ligands
D	Le scoring du docking permet d'apprécier l'interaction entre une petite molécule et sa cible.
E	La méthode de chimie quantique «DFT » est très précise.

QCM 4

Cochez les propositions exactes :

A	La méthode de diffraction (cristallographie) des rayons X peut se faire sur des protéines en solution
B	La banque de données de structures « Protein Data Bank » dispose de 5 000 000 modèles
C	On peut faire un modèle par homologie si on dispose d'une empreinte présentant 70% d'identité de séquence
D	La simulation de « Docking » permet de simuler l'interaction de molécules vis-à-vis d'une cible
E	Les simulations de « Docking » récentes ne prennent pas en compte la flexibilité des molécules

QCM 4 : Correction

Cochez les propositions exactes :

A	La méthode de diffraction (cristallographie) des rayons X peut se faire sur des protéines en solution (protéines cristallisées)
B	La banque de données de structures « Protein Data Bank » dispose de 5 000 000 modèles (> 190 000)
C	On peut faire un modèle par homologie si on dispose d'une empreinte présentant 70% d'identité de séquence (minimum 30%)
D	La simulation de « Docking » permet de simuler l'interaction de molécules vis-à-vis d'une cible
E	Les simulations de « Docking » récentes ne prennent pas en compte la flexibilité des molécules (flexibilité molécule / cible rigide)

QCM 5

Cochez les propositions exactes :

A	En mécanique quantique, le programme calcule l'ordre des liaisons chimiques.
B	On peut faire un modèle par homologie d'une protéine si l'empreinte dispose de 9% d'identité de séquence avec le modèle.
C	Le docking permet de simuler l'interaction entre deux petites molécules.
D	L'approche par fragment du docking permet de donner de la flexibilité aux ligands.
E	On a besoin d'activité quantitative pour faire une analyse par pharmacophore.

QCM 5 : Correction

Cochez les propositions exactes :

A	En mécanique quantique, le programme calcule l'ordre des liaisons chimiques.
B	<p>On peut faire un modèle par homologie d'une protéine si l'empreinte dispose de 9% d'identité de séquence avec le modèle.</p> <p>A partir de 30% d'identité de séquence</p>
C	<p>Le docking permet de simuler l'interaction entre deux petites molécules.</p> <p>Entre une petite molécule et un biopolymère (protéine, Ac. Nucléique)</p>
D	L'approche par fragment du docking permet de donner de la flexibilité aux ligands.
E	<p>On a besoin d'activité quantitative pour faire une analyse par pharmacophore.</p> <p>Non, seulement les structures des molécules.</p>

QCM 6

Cochez les propositions exactes :

A	Un modèle moléculaire est une représentation 2D de la structure d'une molécule
B	Lorsque qu'une molécule présente une énergie externe minimum, elle est dans sa meilleure conformation
C	Le docking évalue les interactions ligand-récepteur grâce à la fonction de scoring
D	La modélisation moléculaire permet de réduire les effets secondaires de médicaments
E	Si un AINS agit de manière non sélective, il inhibe cox-1 et cox-2

QCM 6 : Correction

Cochez les propositions exactes :

A	Un modèle moléculaire est une représentation 2D de la structure d'une molécule (3D)
B	Lorsque qu'une molécule présente une énergie externe minimum, elle est dans sa meilleure conformation : énergie interne
C	Le docking évalue les interactions ligand-récepteur grâce à la fonction de scoring
D	La modélisation moléculaire permet de réduire les effets secondaires de médicaments
E	Si un AINS agit de manière non sélective, il inhibe cox-1 et cox-2

QCM 7

Cochez les propositions exactes :

A	Le développement d'un médicament se fait en trois grandes phases : <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> et chez l'homme (étude clinique et AMM).
B	Les tests de pharmacocinétique, ADME, Toxicité interviennent lors de la phase de développement <i>in vitro</i> d'une molécule.
C	La mécanique moléculaire permet de simuler chimiquement une liaison hydrogène.
D	La fonction de scoring du docking permet de calculer thermodynamiquement la variation d'énergie libre d'interaction d'une petite molécule pour sa cible.
E	On peut créer un modèle fiable d'un peptide de deux acides aminés sans avoir recours à une méthode de résolution expérimentale.

QCM 7 : Correction

Cochez les propositions exactes :

A	Le développement d'un médicament se fait en trois grandes phases : <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> et chez l'homme (étude clinique et AMM).
B	Les tests de pharmacocinétique, ADME, Toxicité interviennent lors de la phase de développement <i>in vitro</i> d'une molécule. <i>Phase in vivo</i>
C	La mécanique moléculaire permet de simuler chimiquement une liaison hydrogène. <i>Non, elle est décrite comme une liaison électrostatique...</i>
D	La fonction de scoring du docking permet de calculer thermodynamiquement la variation d'énergie libre d'interaction d'une petite molécule pour sa cible. <i>C'est un calcul qui évalue au mieux mais par approximation le ΔH. Le calcul du ΔS, est très approximé...</i>
E	On peut créer un modèle fiable d'un peptide de deux acides aminés sans avoir recours à une méthode de résolution expérimentale.

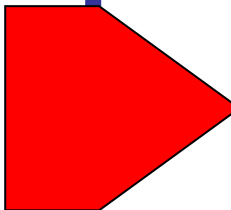
Plan général



1. Rappel de cours




La suivie du fichier Vidéo sur SIDES NG est obligatoire pour comprendre le cours.
Les Q.C.M sont fait à partir du cours du SIDES NG.

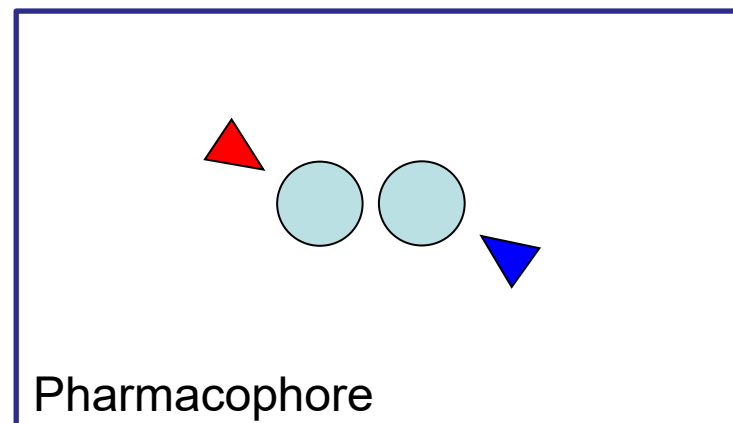
2. Exercices

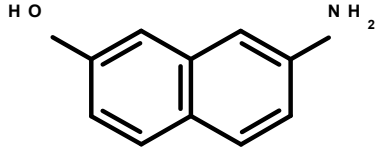
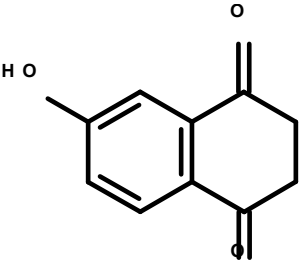
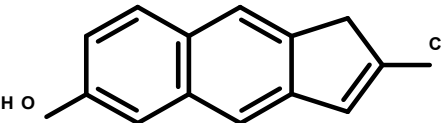
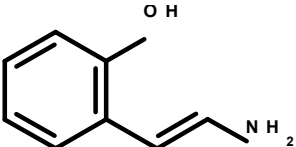
- 
1. Questions de cours
 2. Pharmacophore
 3. Q.S.A.R.

QCM 8 :

Cochez les propositions exactes : soit le pharmacophore suivant, quelle est ou sont la ou les molécules ayant au moins un score de 3/4 ?




-  Site accepteur de liaison hydrogène
-  Site donneur de liaison hydrogène
-  Hydrophobe aromatique

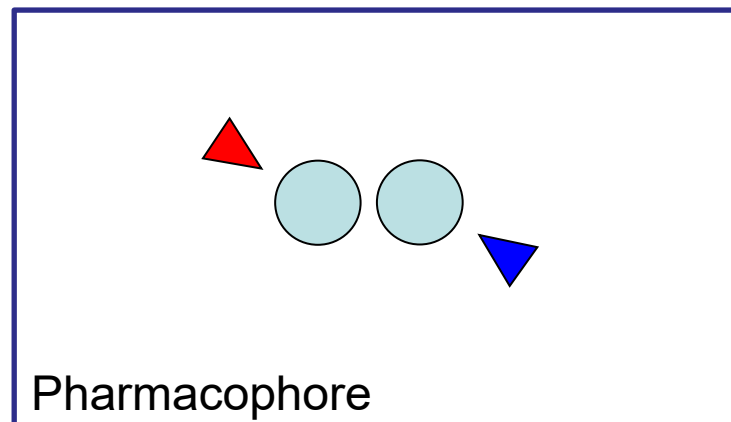


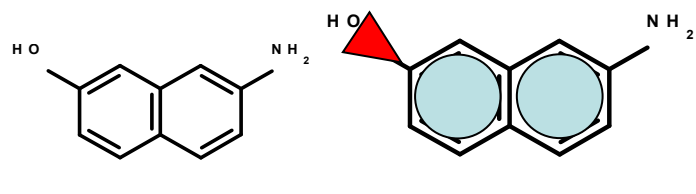
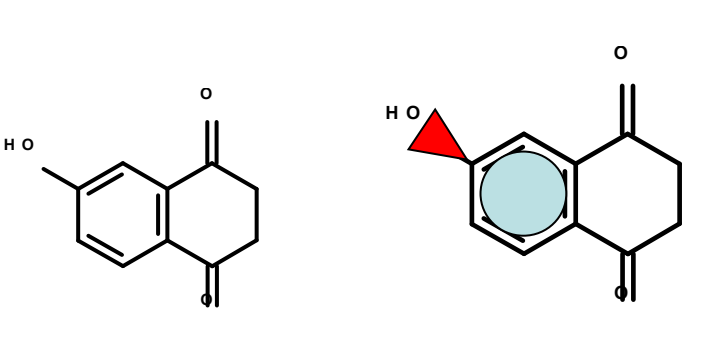
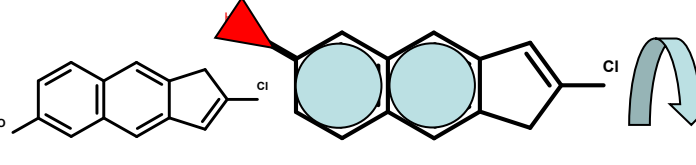
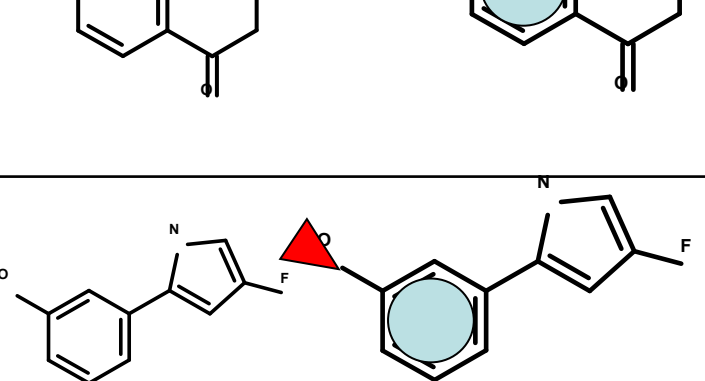
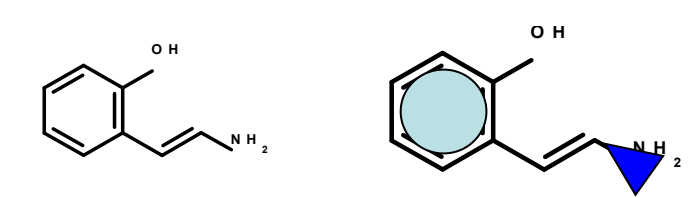
A		D	
B			E
C			

QCM 8 : Correction

Cochez les propositions exactes : soit le pharmacophore suivant, quelle est ou sont la ou les molécules ayant au moins un score de 3/4 ?

-  Site accepteur de liaison hydrogène
-  Site donneur de liaison hydrogène
-  Hydrophobe aromatique

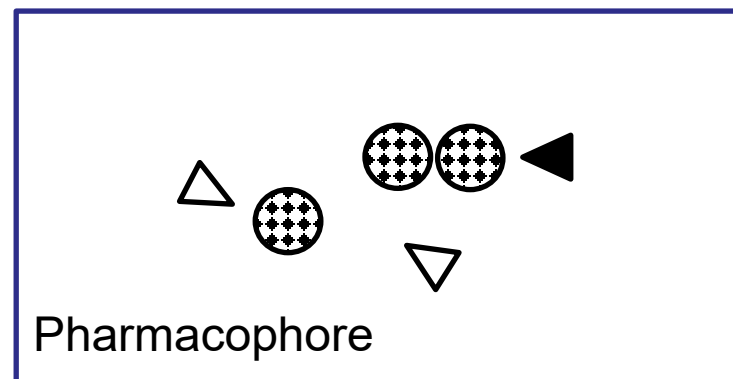


A		D	
B		E	
C			

QCM 9 :

Cochez les propositions exactes : soit le pharmacophore suivant, quelle est ou sont la ou les molécules ayant au moins un score de 4/6 ?

- ◁ Site accepteur de liaison hydrogène
- ◼ Site donneur de liaison hydrogène
- ⊗ Hydrophobe aromatique

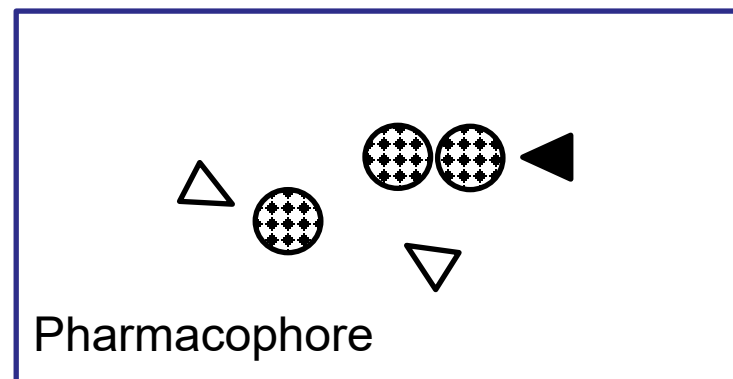


A		D	
B		E	
C			

QCM 9 : Correction

Cochez les propositions exactes : soit le pharmacophore suivant, quelle est ou sont la ou les molécules ayant au moins un score de 4/6 ?




- ◁ Site accepteur de liaison hydrogène
- ▴ Site donneur de liaison hydrogène
- ⊗ Hydrophobe aromatique

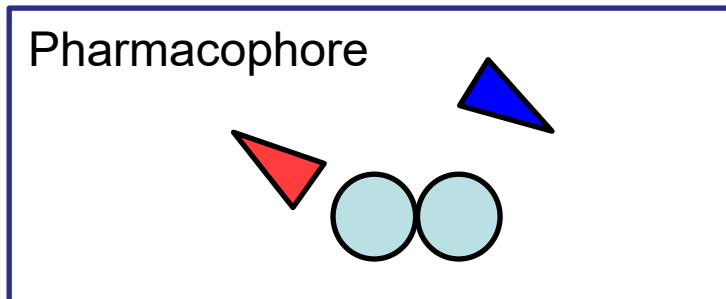


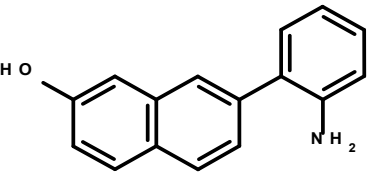
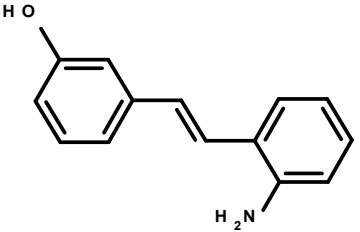
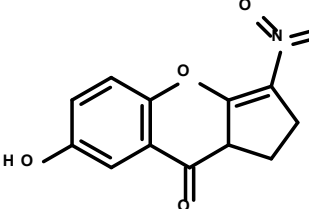
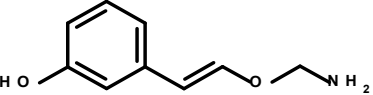
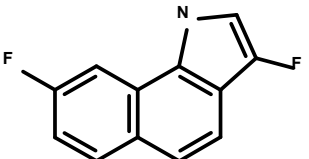
A		D	
B		E	
C			

QCM 10 :

Cochez les propositions exactes : soit le pharmacophore suivant, quelle est ou sont la ou les molécules ayant au moins un score de 3/4 ?




-  Site accepteur de liaison hydrogène
-  Site donneur de liaison hydrogène
-  Hydrophobe aromatique

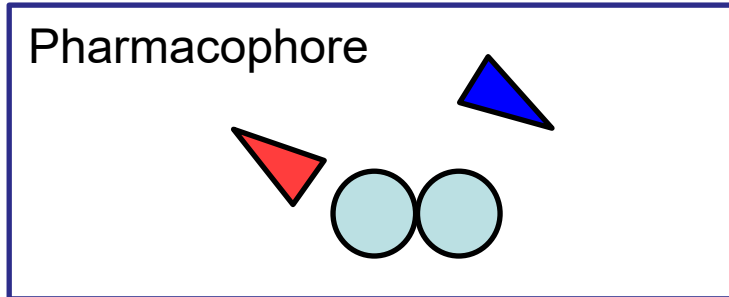


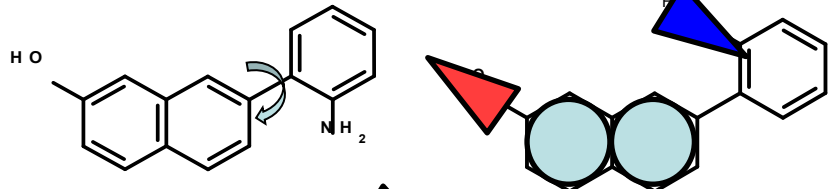
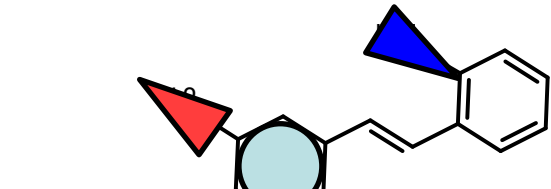
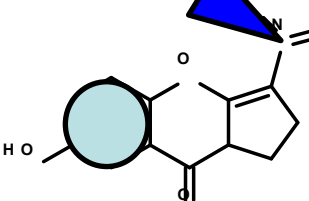
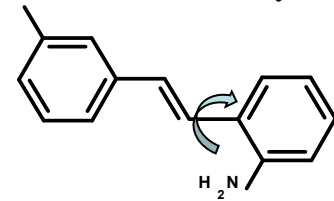
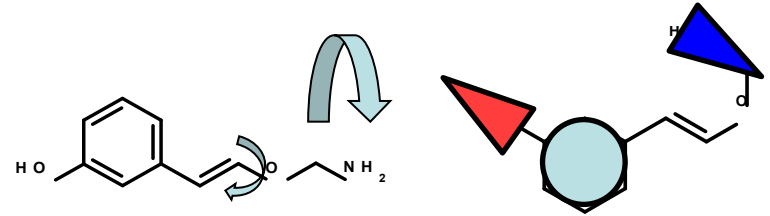
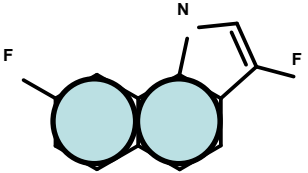
A		E	
B			
C		D	

QCM 10 : Correction

Cochez les propositions exactes : soit le pharmacophore suivant, quelle est ou sont la ou les molécules ayant au moins un score de 3/4 ?

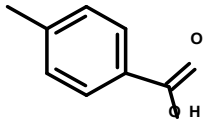
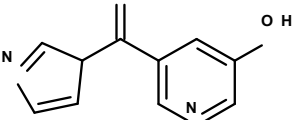
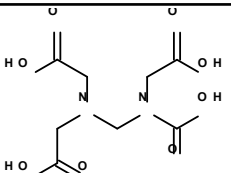
-  Site accepteur de liaison hydrogène
-  Site donneur de liaison hydrogène
-  Hydrophobe aromatique



A			
B		E	
C		D	

QCM 11 :

On mesure l'activité expérimentale des 3 molécules suivantes. On se propose de faire une étude QSAR. Cochez l'équation QSAR exacte

	Molécule	Activité Expérimentale
M1		3
M2		6
M3		10

On dispose de 3 descripteurs

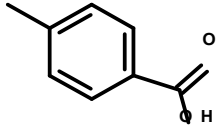
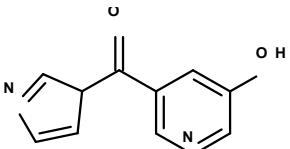
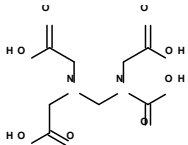
- Nombre de Oxygène(s) (nO)
- Nombre de Azote(s) (nN)
- Nombre de Cycle(s) (nC)

A	Activité = 0 x nO + 1 x nN + 1 x nC	D	Activité = 1 x nO + 2 x nN + 2 x nC
B	Activité = 0 x nO + 2 x nN + 1 x nC	E	Activité = 1 x nO + 2 x nN + 3 x nC
C	Activité = 1 x nO + 1 x nN + 1 x nC		

QCM 11 : Correction

1 Je calcule les descripteurs

2 Je multiplie par les facteurs des propositions pour trouver LA bonne proposition (valide les act. Exp)

	Molécule	Activité Expérimentale
M1		3
M2		6
M3		10

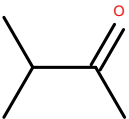
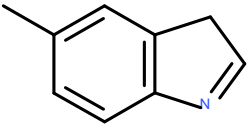
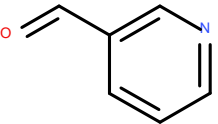
nO	nN	nC
2	0	1
2	2	2
8	2	0

1 x nO	1 x nN	1 x nC	Activité
2	0	1	= 3
2	2	2	= 6
8	2	0	= 10

A	Activité = 0 x nO + 1 x nN + 1 x nC	D	Activité = 1 x nO + 2 x nN + 2 x nC
B	Activité = 0 x nO + 2 x nN + 1 x nC	E	Activité = 1 x nO + 2 x nN + 3 x nC
C	Activité = 1 x nO + 1 x nN + 1 x nC		

QCM 12 :

On mesure l'activité expérimentale des 3 molécules suivantes. On se propose de faire une étude QSAR. Cochez l'équation QSAR exacte

	Molécule	Activité
M1		8
M2		7
M3		6

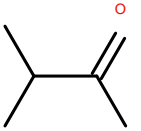
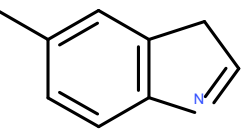
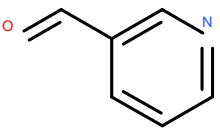
On dispose de 3 descripteurs

- Nombre d'hétéroatome (nH)
- Nombre de méthyle (nM)
- Nombre de double liaison (nD)

A	Activité = 1nH + 1nM + 1 nD	D	Activité = 3nH + 0nM + 2 nD
B	Activité = 1nH + 2nM + 1 nD	E	Activité = 0nH + 2nM + 1 nD
C	Activité = 2nH + 1nM + 2 nD		

QCM 12 : Correction

On mesure l'activité expérimentale des 3 molécules suivantes. On se propose de faire une étude QSAR. Cochez l'équation QSAR exacte

	Molécule	Activité
M1		8
M2		7
M3		6

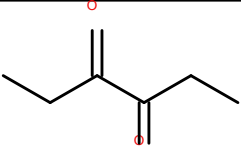
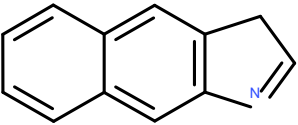
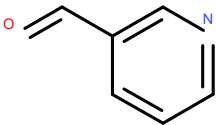
nH	nM	nD
1	3	1
1	1	4
2	0	4

1 x nH	2 x nM	1 x nD	Act.
1	6	1	8
1	2	4	7
2	0	4	6

A	Activité = 1nH + 1nM + 1 nD	D	Activité = 3nH + 0nM + 2 nD
B	Activité = 1nH + 2nM + 1 nD	E	Activité = 0nH + 2nM + 1 nD
C	Activité = 2nH + 1nM + 2 nD		

QCM 13 :

On mesure l'activité expérimentale des 3 molécules suivantes. On se propose de faire une étude QSAR. Cochez l'équation QSAR exacte

	Molécule	Activité
M1		4
M2		6
M3		5

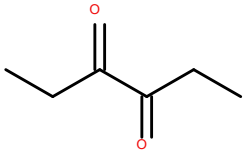
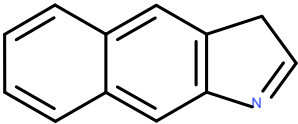
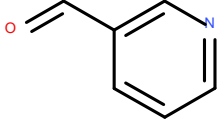
On dispose de 3 descripteurs

- Nombre de cycle (nC)
- Nombre d'oxygène (nO)
- Nombre de double liaison (nD)

A	Activité = 1nC + 1nO + 1 nD	D	Activité = 3nC + 0nO + 2 nD
B	Activité = 1nC + 2nO + 1 nD	E	Activité = 0nC + 1nO + 1 nD
C	Activité = 2nC + 1nO + 2 nD		

QCM 13 : Correction

On mesure l'activité expérimentale des 3 molécules suivantes. On se propose de faire une étude QSAR. Cochez l'équation QSAR exacte

	Molécule	Activité	nC	nO	nD	0 x nC	1 x nO	1 x nD	Act.
M1		4	0	2	2	0	2	2	4
M2		6	3	0	6	0	0	6	6
M3		5	1	1	4	0	1	4	5

A	Activité = 1nC + 1nO + 1 nD	D	Activité = 3nC + 0nO + 2 nD
B	Activité = 1nC + 2nO + 1 nD	E	Activité = 0nC + 1nO + 1 nD
C	Activité = 2nC + 1nO + 2 nD		